

特集 昭和大学医学部脳神経外科学教室の紹介と得意とする領域

脳動静脈奇形に対する脳血管内治療

— 新塞栓物質 Onyx の功罪 —

昭和大学医学部脳神経外科学講座

奥村 浩隆 水谷 徹

はじめに

脳動静脈奇形 (AVM) に対する血管内治療は、開頭術前処置として広く行われている。Feeder や nidus を塞栓することにより、摘出術時の術中出血を予防し手術難易度の低減も図ることが出来る。以前は、塞栓物質としてプラチナコイルの他に、シアノアクリレート系接着剤である NBCA が用いられていた。リピオドールと混合することにより硬化時間が調整でき、簡便に使用できることから普及していたが、血管内への注入は保険外使用であることが問題となっていた。2008 年、Onyx が本邦でも AVM 塞栓術に対して保険承認されると、plug & push 法などを用いた画期的な塞栓術が行われるようになった。NBCA と比して nidus 内広範に塞栓が行えるようになり、根治率も上昇した。しかし、NBCA とは違い Onyx は非接着性であるにもかかわらず、カテーテルの抜去困難をきたすなど、問題点も明らかとなってきた。今回われわれは、NBCA と Onyx の違いについて症例を交えて報告するとともに、Onyx がもたらした塞栓術の変化や問題点について考察する。

脳動静脈奇形について

AVM は、feeder, nidus と drainer からなる脳血管病変で、先天性異常と考えられるが、発生時期については定かで無い。男女比は 1.1 ~ 2.0 : 1 とされている¹⁾。脳実質の様々な部分に発生し、脳の脳出血や頭痛、てんかん発作などで発症する。出血発症は症候性発症のうち約 70% といわれている^{2,3)}。未出血例の年間出血率は、0.9 ~ 8.0% と低いため、未出血症例に対する介入治療の妥当性は明らかで無

いが、出血発症例では、年間出血率が 4.5 ~ 34.0% と高いため⁴⁾、治療検討の必要性がある。

AVM の治療と塞栓術の役割

AVM の治療には、外科的手術、血管内治療、放射線治療がある。小型で non-eloquent area に位置するものは、単一の治療方法で安全に治療することも可能であるが、大型で eloquent area の病変は、複数のモダリティーを用いても根治が困難なものも少なくない。治療のゴールドスタンダードは開頭による摘出術であるが、feeder が深部に位置する場合や nidus が大きな場合は術中に止血困難となり手術に難渋することもしばしばである。

AVM 治療における塞栓術の役割は、主に 3 つある。1 つ目は、血管内治療単体による根治術である。液体塞栓物質を用いて nidus を完全に閉塞させることによって根治が得られる。2 つ目は、摘出術前の塞栓術である。術前に予め塞栓術を行う事によって手術の難易度を低下することができる。3 つ目は、定位放射線治療前の塞栓術である。以下にこれら塞栓術の役割について詳述する。

1) 根治的塞栓

Onyx や NBCA などの液体塞栓物質を用いた塞栓術にて、血管内治療単体での根治が期待できる。Nidus 内を完全に液体塞栓物質で充填すると治癒が得られる。特に Onyx の承認以後、plug & push 法などを用いた持続的注入による AVM 根治の報告が相次いでいる⁵⁻⁹⁾。根治的塞栓術に向けた病変の特徴として、小径のもの、eloquent area に位置しないものの、feeder が単一血管領域のみのもの等があげられる。Onyx を用いた塞栓術単独での AVM 消失率は、10 ~ 51% と報告によってばらつきがある⁶⁻⁹⁾。

2) 開頭摘出術前塞栓

開頭摘出術前の塞栓術は一般的に広く行われている。予め塞栓術を行う事によって手術の難易度を低下することができるためである。Feeder を塞栓することによってAVMの血流を減弱することができる。術中に処置が必要となるfeederが減少する。特に、深部のfeederは手術では処置が困難な事が多く¹⁰⁾、術全塞栓術が可能であれば難易度を大きく低減させることができる。また、液体塞栓物質によってnidus内を塞栓し“実質的なnidus”のvolumeを減らすことにより、術中出血のコントロールが容易となる⁷⁾。

3) 放射線治療前塞栓術

定位的放射線療法の術全塞栓として有用な場合がある。放射線療法の欠点として、根治までに長期の観察期間を有することがあげられるが、出血発症例に対して放射線療法を行った場合、待機期間中の再出血が懸念される。そのため、照射前後に、flow related aneurysmやintranidal aneurysmを塞栓することにより再出血を予防することが出来る¹¹⁾。また、nidusが巨大である場合、nidusを塞栓することにより定位的放射線療法のターゲットを縮小させることができ、正常脳組織の被曝量を減らし病変への照射量を増やすことが出来る。一方、術全塞栓がAVM消失のnegative predictorだとする報告もある。特にOnyxのtantalがartifactとなりtargetingが困難になるとされる向きもある。しかし、照射前に塞栓術が必要となる群には、nidusが大きい症例やfistulas shuntを有する症例など、そもそも放射線治療単体での根治が困難な症例が多く含まれていることを考慮しなければいけない。

血管内治療と塞栓物質

AVMに対する塞栓術に用いられる塞栓物質は、液体塞栓物質と固形塞栓物質がある。液体塞栓物質には、n-butyl 2-cyanoacrylate (NBCA)、Onyx、Eudragit、EVALなどがある。固形塞栓物質には、platinum coil、PVA、Embosphereなどがある。基本的に、液体塞栓物質は、feederおよびnidusの塞栓を目的としている。固形塞栓物質は、platinum coilがfeederの閉塞に用いられるのみであり、PVAなどの粒子状塞栓物質はAVMに対して使用されなくなっている。ここでは、AVM塞栓術に主と

して用いられる2つの液体塞栓物質について解説する。

1) NBCA

n-butyl 2-cyanoacrylate (NBCA)は、シアノアクリレート系接着剤であり、本来は、外科手術にて接着剤として用いられるが、血管内治療にて塞栓物質としても用いられる。微量の水分あるいは陰イオンと接触すると重合を起こしてポリマーを形成し硬化接着する。酸性溶液にたいしては重合反応が起こらないため、弱酸性であるブドウ糖液にてカテーテル内を洗浄して用いる。Lipiodolと混合して用い、濃度により重合速度がコントロールできる。NBCAは、15～80%の濃度で用いられ、濃度が高いと重合速度が速く、接着性も高まるため、カテーテルのtrappingに注意が必要である。High flow shuntに対しては、接着速度が速いため高濃度のNBCAが用いられる傾向にある。AVMの他、腫瘍や硬膜動静脈瘻などの塞栓に用いられる。以前より広く用いられてきたが、塞栓物質として保険承認されていないことに留意する必要がある。

2) 主な注入用カテーテル

NBCAの注入に用いられる主なカテーテルは、Magic、Marathon、Ultraflow、Sonic、Apollo等がある。Magicは、flow guided catheterといわれ、基本的にguidewireを使用せず、血流に乗せて末梢まで到達させる。Marathonは、末梢到達性が非常に良く、操作性も良好であるため、Onyx注入時だけで無くNBCAにおいても広く用いられている。Sonic、Apolloは離脱式カテーテルで、catheter trappingに対して有用であるが、本邦では未承認である。

3) 代表症例

6歳、女児。幼稚園で冷水シャワーの最中に頭痛、嘔気、意識障害をきたし救急搬送された。頭部CTを撮影したところ左後頭葉と脳室内に出血を認め、軽度の水頭症をきたしていた(図1)。全身麻酔下にて脳血管造影を行った。Rt. femoral arteryに4Fr sheathを留置し、4Fr catheterにて撮影を行ったところ、lt. calcarine arteryをfeederとするAVMが描出された(図2)。Feederは、1本の短いmain feederとその周辺の細いpassive feederを認めた。開頭血腫除去術の前にn-butyl cyanoacrylate (NBCA)による塞栓術を行うこととした。4Fr catheter

を lt. VA に留置し, Echelon 10 を lt. PCA の main feeder に進めた (図 3). NBCA 注入時に calcarine artery 本幹へ流れ広範な脳梗塞をおこすことが危惧されたため, calcarine artery に NBCA が流れこまないよう coil で閉塞させ, leptomeningeal collateral flow による血行を期待することとした. また, calcarine artery 閉塞の際に血行動態が変化し AVM が再破裂する危険性があるため, あらかじめ NBCA を調合しておいた. Feeder 分枝直後の calcarine artery に GDC ultrasoft SR 2 mm × 3 cm を留置し, flow が完全に消失したことを確認した. そこで microcatheter から造影剤の test injection を行うと extravasation を認めた (図 4). あらかじめ



図 1 頭部単純 CT
左後頭葉の脳内出血および脳室内出血を認めた.

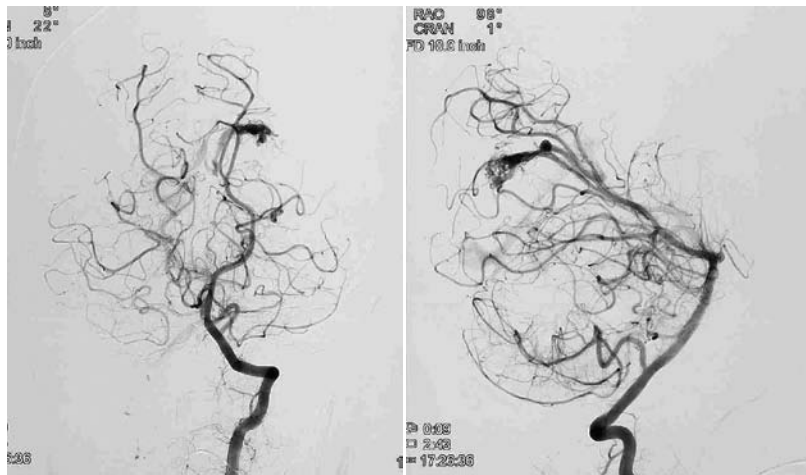


図 2 左椎骨動脈撮影
Lt. calcarine artery を feeder とする AVM が描出されている.

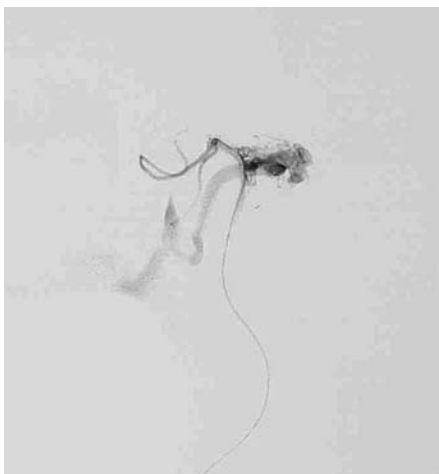


図 3 microcatheter からの撮影：正面像



図 4 calcarine artery の coil 塞栓術後 nidus より extravasation を認める.

用意しておいた 25% NBCA にて速やかに塞栓した (図 5)。細い passive feeder を塞栓するべく、ある程度逆行するまで NBCA を注入した。塞栓後、nidus や shunt flow はほぼ消失したものの、極わずかに残存を認めた (図 6)。開頭術にて hematoma とともに nidus を摘出した。治療後、意識状態は完全に回復し、同名半盲以外の神経症状は消失した。

4) Onyx

析出型の非接着性液体塞栓物質である。現在、本邦にて保険承認下で使用できる唯一の液体塞栓物質である。Onyx は EVOH (ethylene vinyl alcohol)

copolymer を DMSO に溶解したものである。そのため、DMSO 対応のカテーテル以外を使用した場合、ハブなどが溶解し、デバイスの劣化をきたす可能性がある。また、EVOH、DMSO とともに透視下での視認性を有さないため、tantalum powder を混合することにより視認性をもたせてある。粘度の違いにより Onyx 18 と Onyx 34 の 2 種類が販売されており、前者の方が粘度が低い。非接着性という特徴を生かし、Plug & Push 法という持続的な Onyx の注入を行うことができる。これにより nidus の塞栓率を上げ、血管内治療単体での根治を期待できるようになった。Plug & Push 法に適した feeder は、中程度以上の血管径を有し、屈曲が高度ではなく中枢側への Onyx の逆流が許容できるものである。

5) 主な注入用カテーテル

Onyx の溶媒である DMSO はカテーテル特にハブに対する攻撃性があるため、Onyx の注入に用いられるカテーテルは、Onyx 注入目的に開発されたもののみとなる。注入可能な主なカテーテルは、Marathon, Ultraflow, Sonic, Apollo である。Marathon は、末梢到達性が非常に良く、操作性も良好であるため、Onyx 注入時には主として用いられる。また、ダブルルーメン型バルーンカテーテルである Scepter も DMSO 耐性を有しているため、Onyx の注入を行う事が可能である。Sonic, Apollo は離脱式カテーテルである。先端が離脱することにより、catheter trapping しても抜去することが出来る。本邦では未承認であるが、海外では広く用い



図 5 Lt. PCA の main feeder より NBCA 25% 注入

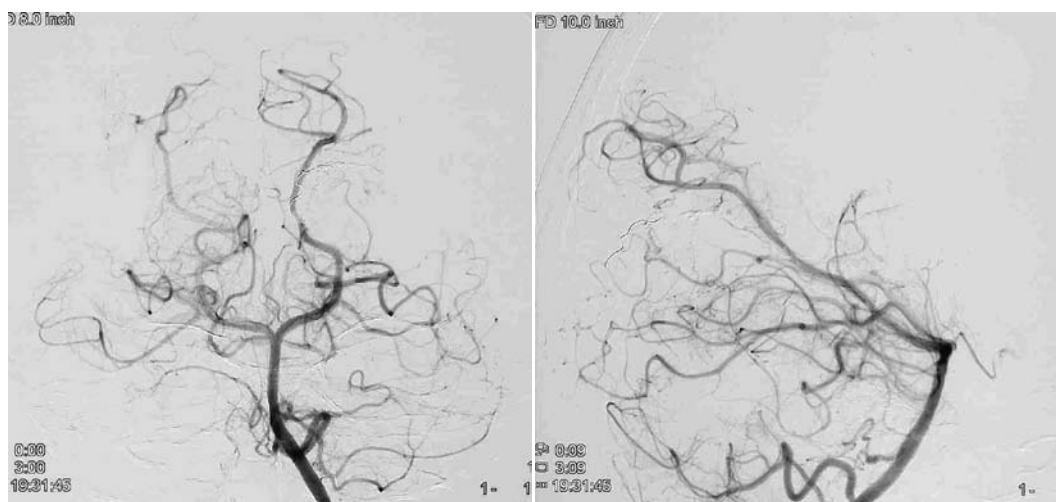


図 6 塞栓術後、わずかに nidus の描出を認めるのみとなる。



図 7 開頭術後のCT：nidus および hematoma は摘出され，coil と逆流したNBCA が認められる。

られており，これらを使用することにより積極的な塞栓が行えるようになる。

6) 代表症例

41 歳，女性．2012 年 9 月，ふらつきを主訴に他院受診．MRI 施行したところ，lt. parietal lobe に AVM を認めた（図 8）．γ ナイフを薦められたが，セカンドオピニオン目的に当院受診．11 月 22 日，DSA を施行．MCA を feeder とする AVM を認めた（図 9）．MRI 上，Nidus は 3.2 cm で，post central gyrus に位置していた．手術を希望されたため，術前に塞栓術施行することとなる．

全身麻酔下にて血管内治療を施行．右鼠径に 4Fr short sheath を留置し，5Fr Destination に置換した．5Fr JB2 と同軸に左内頸動脈に進めた．Spasm をきたしたため，低めのカテ位置で治療を行うこと

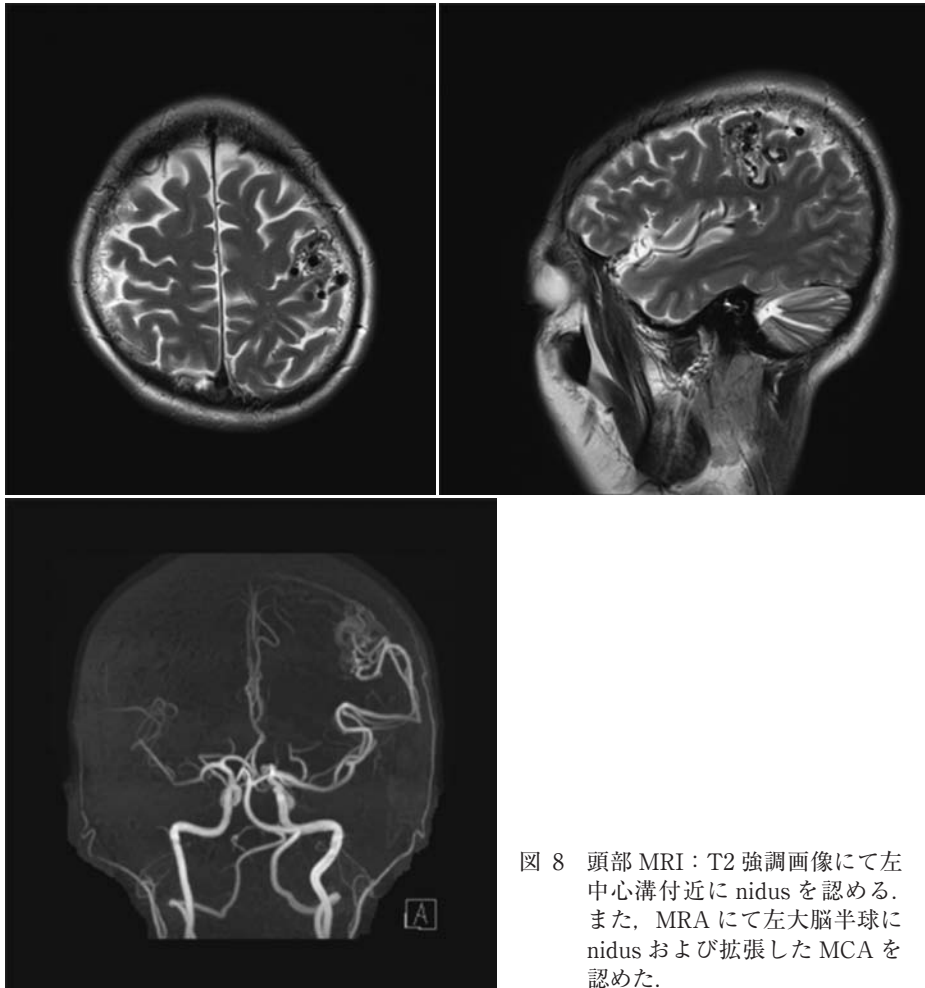


図 8 頭部 MRI：T2 強調画像にて左中心溝付近に nidus を認める．また，MRA にて左大脳半球に nidus および拡張した MCA を認めた．

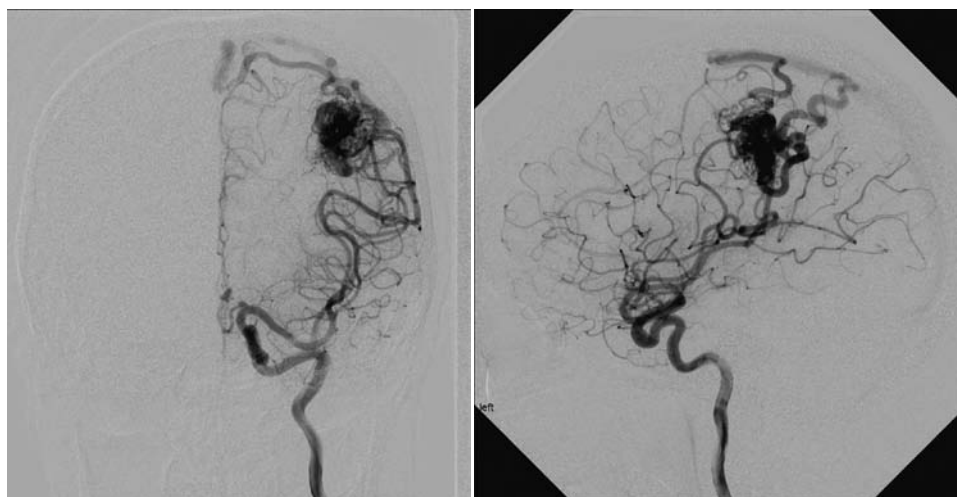


図 9 脳血管造影：lt. central a. を main feeder とする AVM を認め、上矢状静脈洞に draining していた。

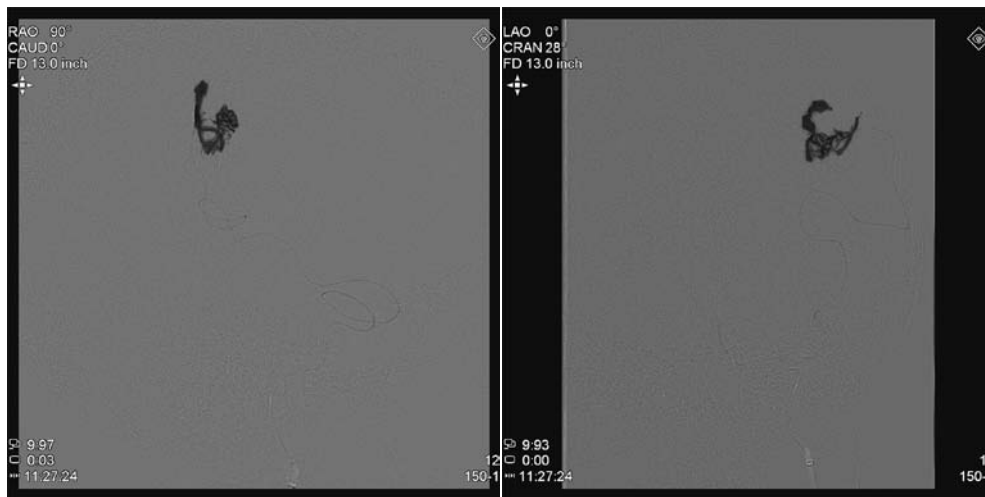


図 10 術中ブランクロードマップ：マイクロカテーテル マラソンより Onyx の注入を開始したところ，plug & push による nidus への Onyx 流入が認められる。

とした。Traxcess 14 とともに Marathon を MCA へ進めた。初めに main feeder である ant. parietal a. で造影したところ，nidus 直前で正常組織への branch を認めたため，さらに奥へ進めた。Onyx 18 の注入を開始，当初，plug の形成に難渋したが，しばらくして前方へ進み出した（図 10）。合計 1.47 ml の注入が行え，nidus の大部分を閉塞させる事ができた。カテ先がトラップし，カテの回収が出来なかったため（図 11），2 mm の Micro Snare と RapidTransit をもちいて回収した。Xper CT にて軽度の SAH を確認した。ヘパリンをリバースした。

次におなじ ant. parietal a. からの分枝へ Marathon をすすめ，加温した 20% NBCA を注入することとした。Plug を形成し，良好な塞栓が出来，0.095 ml の注入が行えた。カテ除去も問題なかった。その後，central a. へカテをすすめた。nidus 直前で内向きの枝に進め造影してみると，ほとんど nidus が造影されなかったため，塞栓を行わず，上外側向きの枝に進めた。挿入は困難であったが，かろうじて挿入でき，NBCA にて塞栓した。同様に 20% で加温したものを使用した。Plug & push 様の注入が出来，他の feeder にも逆流していった。0.07 ml にて

注入を終了した。術後の造影にて nidus はほぼ消失しており、drainer も開存していた (図 13)。塞栓術後、開頭摘出術が行われ、合併症無く無事に治療が終了した。術後に脳血管造影をおこなったところ、AVM が完全に摘出されている事が確認出来た (図 14)。

考 察

かつては AVM の血管内治療単独での消失率は、NBCA では 5～10%とされており¹²⁾、原則として手術や放射線治療の補助療法として施行されていた。しかし、Onyx が登場し、plug & push 法が考案されると、飛躍的に血管内治療単独での根治率が上昇していった。さらに、Sonic や Apollo などの detachable catheter が開発され、より効果的な

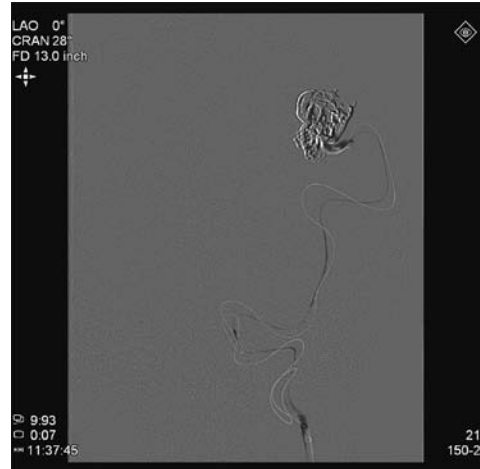


図 11 術中ブランクロードマップ：Onyx 注入後にマラソンを抜去しようとしたところ、catheter trapping を生じた。カテーテルを牽引することにより血管走行の直線化をきたしている。

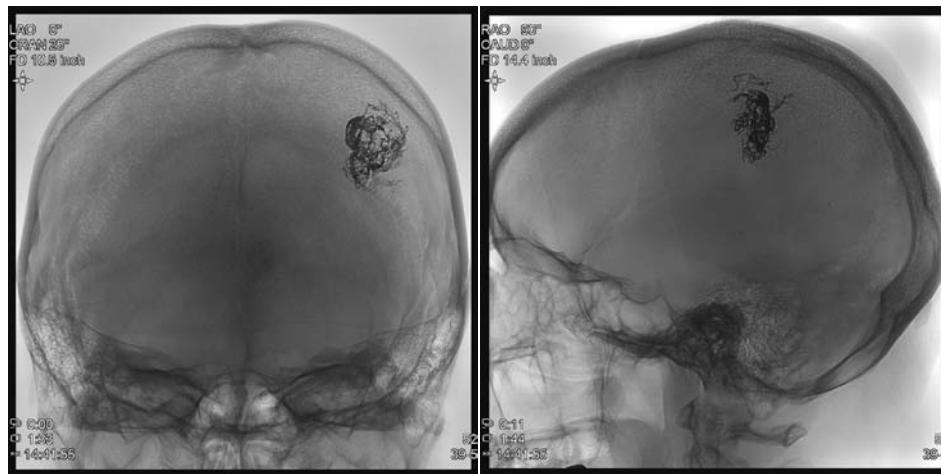


図 12 術中透視像：左頭頂葉付近に Onyx と NBCA による cast の形成を認める。

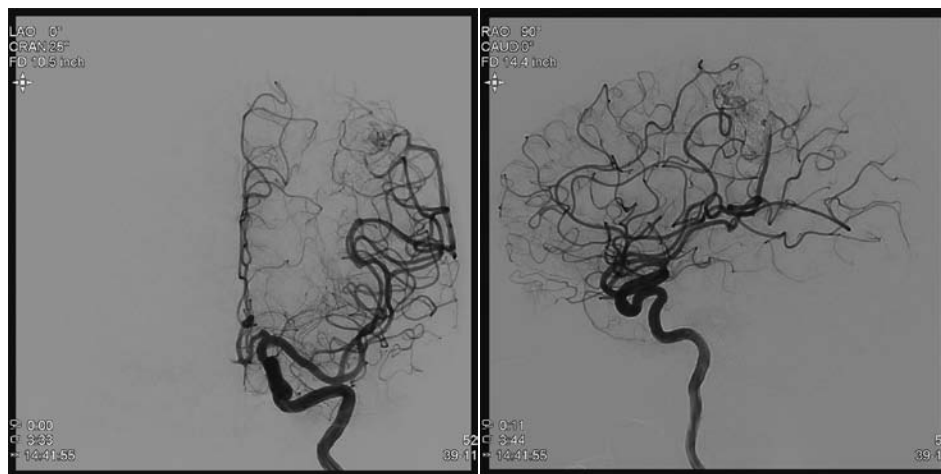


図 13 脳血管造影：塞栓術直後の左内頸動脈撮影にて AVM はほぼ消失している。

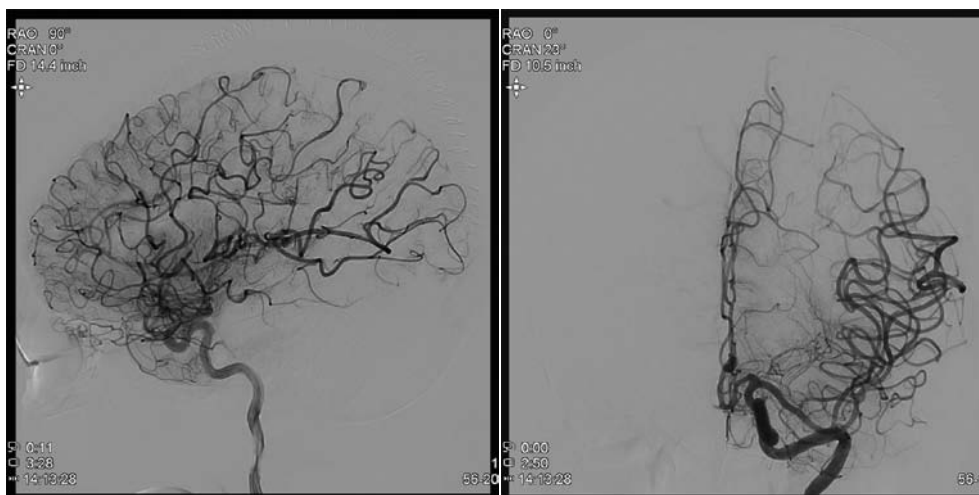


図 14 脳血管造影：脳動静脈奇形摘出術後の左内頸動脈撮影にて AVM は完全に摘出されている。

表 1 Onyx と NBCA の比較

	Onyx	NBCA
タイプ	析出型	重合型
接着性	非接着性	接着性
血栓性	非血栓性	血栓性
溶媒	DMSO	Lipiodol
造影剤	Tantalum powder	Lipiod

prolonged injection が行われるようになると、ますます治療は安全で効果的なものとなってきた。諸家の報告によると、Onyx による塞栓術単独での AVM 消失率は、10～51%にも上っている⁶⁻⁹⁾。

Onyx と NBCA の治療効果についての直接的な比較研究は、少ないながらも存在する。FDA にて Onyx 承認を目的として NBCA と RCT が行われ、塞栓術のリスク、摘出時の手術時間や出血量、合併症などに有意な差はなく、両者は同等とされている。また、他にも nidus 塞栓率や術中出血量、morbidity, mortality などが比較検討され、その有効性はほぼ同等とされる研究報告がある¹³⁻¹⁵⁾。一方、Onyx による nidus の積極的な塞栓にて合併症率が上昇するとの懸念がある。Nidus の塞栓率が上昇すると、Onyx が draining vein に至り直接的に閉塞するリスクが上昇するとともに、shunt 血流低下による進行性の血栓が間接的に draining vein の閉塞をもたらすことがある。また、積極的な塞栓により Onyx がカテーテル側への reflux が増え、

catheter trapping をきたし抜去時の血管損傷および出血リスクが上昇すると考えられる。Katsaridis らの報告によると、重度な脳出血をきたした症例はすべて nidus の volume reduction が 80% 以上の症例であったとしている¹⁶⁾。

NBCA はシアノアクリレート系接着剤であるため接着性を有しているが、一方、Onyx は非接着性とされている。しかし、NBCA のみならず、Onyx の注入にて catheter trapping がしばしば問題となる。Saatci らは、Onyx を用いた塞栓術にて catheter trapping が 1～10% できたすとしている¹⁷⁾。筆者の経験では、catheter trapping にて出血性合併症をきたした症例は Onyx injection のみで、NBCA による出血性合併症は皆無であった。一般的に、catheter への reflux の距離が長いとき、屈曲の強いもしくは末梢の feeder から injection したとき、注入時間が長いときに trapping が起こりやすいとされている。非接着性であることを売りに発売された Onyx は、prolonged injection が行えるようになった。そのため、従来の接着性である NBCA より catheter trapping が問題となったのは、皮肉であると言わざるを得ない。

ま と め

Onyx が AVM の塞栓術に用いられるようになり、血管内治療単独による根治率も上がり、NBCA との使い分けにより治療戦略に広がりが生じた。一方、nidus の塞栓率上昇に伴う術後出血の発生や

catheter trapping による抜去困難も経験するようになってきた。今後, detachable catheter や balloon catheter を用いた塞栓術などさらなる進歩を遂げると考えられるが, Onyx の性能を過信すること無く, pit fall にも留意しながら治療戦略を構築する事が必要である。

文 献

- 1) 野崎和彦. 脳動脈奇形. 太田富雄編. 脳神経外科学 I 改訂 11 版. 京都: 金芳堂; 2012. pp920-978.
- 2) Hillman J. Population-based analysis of arteriovenous malformation treatment. *J Neurosurg.* 2001;95:633-637.
- 3) Brown RD Jr, Wiebers DO, Torner JC, *et al.* Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis: a population-based study of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota. *J Neurosurg.* 1996;85:29-32.
- 4) Stapf C, Mast H, Sciacca RR, *et al.* Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology.* 2006;66:1350-1355.
- 5) van Rooij WJ, Jacobs S, Sluzewski M, *et al.* Curative embolization of brain arteriovenous malformations with onyx: patient selection, embolization technique, and results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33:1299-1304.
- 6) van Rooij WJ, Sluzewski M, Beute GN. Brain AVM embolization with Onyx. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:172-178.
- 7) Hauck EF, Welch BG, White JA, *et al.* Preoperative embolization of cerebral arteriovenous malformations with onyx. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:492-495.
- 8) Saatci I, Geyik S, Yavuz K, *et al.* Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal Onyx injection technique: long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course. *J Neurosurg.* 2011;115:78-88.
- 9) Du R, Keyoung HM, Dowd CF, *et al.* The effects of diffuseness and deep perforating artery supply on outcomes after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 2007;60:638-648.
- 10) van Rooij WJ, Jacobs S, Sluzewski M, *et al.* Endovascular treatment of ruptured brain AVMs in the acute phase of hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33:1162-1166.
- 11) Berenstein A, Lasjaunias P, ter Brugge KG. Cerebral vascular malformations: incidence, classification, angioarchitecture, and symptomatology of brain arteriovenous and venous malformations. Clinical and endovascular treatment aspects in adults. 2nd ed. Berlin: Springer; 2004. pp 609-694. (Surgical neuroangiography; 2-2).
- 12) Velat GJ, Reavey-Cantwell JF, Sistrom C, *et al.* Comparison of N-butyl cyanoacrylate and onyx for the embolization of intracranial arteriovenous malformations: analysis of fluoroscopy and procedure times. *Neurosurgery.* 2008;63:ONS73-ONS80.
- 13) Hartmann A, Mast H, Mohr JP, *et al.* Determinants of staged endovascular and surgical treatment outcome of brain arteriovenous malformations. *Stroke.* 2005;36:2431-2435.
- 14) Weber W, Kis B, Siekmann R, *et al.* Preoperative embolization of intracranial arteriovenous malformations with Onyx. *Neurosurgery.* 2007;61:244-254.
- 15) Katsaridis V, Papagiannaki C, Aimar E. Curative embolization of cerebral arteriovenous malformations (AVMs) with Onyx in 101 patients. *Neuroradiology.* 2008;50:589-597.
- 16) Saatci I, Geyik S, Yavuz K, *et al.* Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal Onyx injection technique: long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course. *J Neurosurg.* 2011;115:78-88.